

Роль тромбоцитов в гематогенном метастазировании опухолей

П.В. Краличкин, Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, П.А. Жарков

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Павел Викторович Краличкин pavel.kralichkin@fccho-moscow.ru

Общезвестными функциями тромбоцитов являются участие в системе гемостаза и тромбообразование, которые в свою очередь исполняются путем их адгезии к поврежденным тканям, а также агрегации между собой с образованием гемостатической пробки, перекрывающей повреждение. Способности к адгезии и агрегации тромбоцитов определяются их специфическими мембранными гликопротеинами.

Однако функционал тромбоцитов не ограничивается исключительно тромбообразованием. К примеру, имеются данные об использовании опухолевыми клетками тромбоцитов для осуществления метастазирования. Настоящая публикация обобщает международную литературу, посвященную роли тромбоцитов в гематогенном метастазировании опухолей.

Ключевые слова: тромбоциты, гемостаз, метастазирование, пролиферация, ангиогенез

Для цитирования: Краличкин П.В., Качанов Д.Ю., Пшонкин А.В., Жарков П.А. Роль тромбоцитов в гематогенном метастазировании опухолей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):61–6.

Информация об авторах

П.В. Краличкин: врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.kralichkin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

А.В. Пшонкин: к.м.н., врач-гематолог, врач-детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, email: alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Вклад авторов

П.В. Краличкин: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме, научное редактирование статьи

Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, П.А. Жарков: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Role of platelets in hematogenous metastasis of tumors

P.V. Kralichkin, D.Yu. Kachanov, A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The well-known functions of platelets are participation in the hemostasis system and thrombosis, which, in turn, are performed by their adhesion to damaged tissues, as well as aggregation among themselves with the formation of a hemostatic plug that covers the lesion. The adhesion and aggregation abilities of platelets are determined by their specific membrane glycoproteins.

However, platelet functionality is not limited solely to thrombosis. For example, there is evidence for the use of platelets by tumor cells to effect metastasis. This publication summarizes the international literature on the role of platelets in hematogenous tumor metastasis.

Key words: platelets, hemostasis, metastasis, proliferation, angiogenesis

For citation: Kralichkin P.V., Kachanov D.Yu., Pshonkin A.V., Zharkov P.A. Role of platelets in hematogenous metastasis of tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):61–6.

Information about the authors

P.V. Kralichkin: Pediatric Oncologist of the Hospital for Short-Term Treatment at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.kralichkin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Authors' contribution

P.V. Kralichkin: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, composing a resume, scientific edition of the article

D.Yu. Kachanov, A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov: article design development, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / *Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / *Funding.* The study was performed without external funding.

1. Функции тромбоцитов

Тромбоциты являются форменными элементами крови и представляют собой небольшие безъядерные клетки размерами 2–4 мкм, циркулирующие в кровеносном русле в концентрации 150–400 тыс. кл/мкл [1]. Образование тромбоцитов из мегакариоцитов представляет собой систематический и регулируемый процесс, который происходит в костном мозге. Также имеются данные об образовании тромбоцитов в легких [1].

Срок жизни тромбоцитов составляет 5–7 дней, что в свою очередь обусловлено рядом факторов, таких как экстремальная сила сдвига в сосудистом русле и отсутствие ядра [2]. В ходе нормального жизненного цикла тромбоциты уменьшаются в размерах, вследствие чего молодые тромбоциты значительно крупнее старых. В конце жизни или после полной активации тромбоциты подвержены аутофагии нейтрофилами и макрофагами [2].

Хотя считается, что традиционная роль тромбоцитов ограничивается поддержанием гемостаза и тромбообразованием, есть данные об участии тромбоцитов в иммунном ответе [3, 4]. Экспрессия всех 9 типов Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) на поверхности тромбоцита является подтверждением этой теории [3, 4].

Наличие TLR на мембране тромбоцитов указывает на способность напрямую взаимодействовать с микробными патогенами подобно лейкоцитам. При этом для поддержания адекватного гемостаза нет необходимости в таком количестве тромбоцитов в крови [5]. Данный факт позволяет предположить, что чрезмерное количество тромбоцитов необходимо для внутрисосудистого иммунного надзора [5].

Взаимодействие TLR тромбоцитов с микроорганизмами инициирует активацию тромбоцитов, при которой клетка дегранулирует и высвобождает множество провоспалительных медиаторов [6]. Высвобождение содержимого гранул приводит к выходу примерно 300 белков и биологически активных веществ [7]. CD154 (кластер дифференцировки 154), также известный как лиганд CD40 (кластер дифференцировки 40), представляет собой мощную секреторную молекулу, вызывающую активацию лимфоцитов, тромбоциты, в свою очередь, являются основным источником растворимого CD154 [8–10]. Кроме того, тромбоциты секретируют антимикробные белки-тромбоцидины, активные формы кислорода и литические ферменты в сочетании с другими активными веществами для дальнейшего усиления иммунного ответа [11].

Способность тромбоцитов распознавать и высвобождать множество цитокинов и хемокинов в ответ на микробную инвазию — это лишь один из многих вари-

антов усиления иммунного ответа. Другим примером иммунной функции тромбоцитов является врожденная способность поглощать вирусы иммунодефицита человека, а также бактерии, такие как *Staphylococcus aureus* [12, 13].

2. Патофизиология гематогенного метастазирования

Метастазирование представляет собой чрезвычайно сложный процесс, который включает в себя множество последовательных этапов, в том числе отделение клеток от первичной опухоли, интраваскцию, выживание в кровотоке, экстравазацию и последующую пролиферацию в компетентном органе [14, 15]. Все эти процессы в совокупности приводят к образованию метастазов. События, происходящие при метастазировании, высоко скоординированы, взаимосвязаны и регулируются множественными биохимическими реакциями [14, 15].

Экспериментальные данные показывают, что тромбоциты могут усугублять процесс метастазирования несколькими способами [16]. В первую очередь за счет повышения выживаемости опухолевых клеток (ОК) в кровотоке. Также за счет способности замедлять ОК в сосудистом русле, содействуя тем самым их экстравазации. Активация тромбоцитами ангиогенеза стимулирует рост метастазов [17]. На животных моделях было продемонстрировано, что снижение количества тромбоцитов в крови способствовало ингибированию процессов метастазирования [17].

2.1. Механизмы усиления метастатического потенциала тромбоцитами

Тромбоциты высвобождают гетерогенный пул везикул, который включает микрочастицы, называемые «микровезикулы, происходящие из тромбоцитов» (platelet-derived microvesicles, PMV), эктосомы размерами 100–1000 нм и мультивезикулярные эктосомы размерами 40–100 нм [18].

Биоактивные молекулы, такие как микроРНК, факторы роста и другие сигнальные молекулы, играют важную роль в перекрестном взаимодействии между тромбоцитами и ОК. Способность тромбоцитов к секреции различных молекул и активация ими сигнальных путей являются важными детерминантами выживания и распространения ОК [19]. В свою очередь, ОК должны быть способны противостоять силе сдвига, создаваемой потоком крови в сосудистом русле, которая составляет порядка 1–6 и 15 дин/см² для венозного и артериального кровообращения соответственно [20]. Однако в некоторых локусах, к примеру у стенок крупных сосудов, в местах бифуркаций или внутри камер сердца, сила сдвига может составлять около 3000 дин/см² [21]. Тромбоциты в ходе адгезии

к ОК образуют физический барьер, «щит», ограничивающий воздействие на ОК силы сдвига [22, 23].

Еще одной проблемой, с которой сталкиваются ОК в системном кровотоке, является атака иммунных клеток, в частности натуральных киллеров — НК-клеток. НК-клетки обнаруживают и уничтожают метастатические ОК, вступая в прямой контакт и лизируя их [24]. Агрегация тромбоцитов вокруг ОК действует как физический барьер для НК-клеток и защищает ОК от иммунологической делеции [25].

PMV могут по-разному подавлять функцию НК-клеток. За этот эффект в первую очередь отвечает трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor beta 1, TGF- β), экспрессируемый на поверхности PMV [21]. Имеются данные, что НК-клетки экспрессируют рецепторы семейства TGF- β , а цитотоксичность, опосредованная НК-клетками, нарушается в присутствии растворимого TGF- β за счет угнетения mTOR-пути [26]. Доказано, что TGF- β 1 на поверхности PMV способен активировать miR-183, которая в свою очередь подавляет DAP12 — важнейший рецептор стабилизации и передачи сигналов в НК-клетках [26].

После активации тромбоцитов Р-селектин, который в основном присутствует в α -гранулах, может быстро экспрессироваться на поверхности тромбоцитов. Лиганд гликопротеина Р-селектина 1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется на поверхности почти всех типов лейкоцитов и ОК. Р-селектин тромбоцитов способствует агрегации тромбоцитов и ОК, что впоследствии обеспечивает защиту ОК [26].

Также активированные тромбоциты, находящиеся в непосредственной близости от ОК, могут переносить молекулы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) на поверхность ОК, что приводит к высокому уровню экспрессии нормального МНС I класса, полученного от тромбоцитов [27]. Таким образом, ОК имитируют клетки организма, что в свою очередь помогает избежать иммунного надзора, опосредованного Т-клетками [27]. Еще одним вариантом ухода ОК от иммунного ответа является синтез фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), который может ингибировать созревание и функцию дендритных клеток, основных антигенпрезентирующих клеток в организме [28, 29].

2.2. Аноикис

Клетки после отделения от внеклеточного матрикса подвергаются определенному типу апоптоза, называемому «аноикис» (греч. «бездомность»). Одной из отличительных черт ОК является устойчивость к аноикису, позволяющая им выживать при постоянном движении в кровотоке и проникать в отдаленные участки с образованием метастазов. Некоторые сигнальные пути, такие как PI3K-AKT, Ras-Erk, NF- κ B и Rho гуанозинтрифосфатаза, рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor,

EGFR) и Mek-Erk, регулирующие рост и выживание клеток, подавляются в клетках, подвергающихся аноикису [30].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), активатор плазминогена урокиназного типа (urokinase-type plasminogen activator, uPA), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), интерлейкин-8 (IL-8) являются сигнальными молекулами и факторами роста, высвобождаемыми тромбоцитами при активации [31–37]. Вышеуказанные факторы способствуют устойчивости клеток к аноикису [31–37]. В.С. Luey et al. показали, что стимуляция рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) с помощью IGF-1 через путь PI3K-Akt способствует устойчивости к аноикису и увеличивает метастатическую способность клеток рака молочной железы [38]. К. Tanaka et al. выявили, что экзогенный BDNF ингибирует аноикис через рецептор TrkB в клеточных линиях колоректального рака [35]. Аналогичным образом, S. Douma et al. продемонстрировали, что путь BDNF-TrkB участвует в ингибировании аноикиса и индукции метастазирования ОК нейробластомы [32].

Оксид азота (Nitric oxide, NO) является еще одним фактором, секретируемым активированными тромбоцитами [39]. Показано, что NO уменьшает апоптоз клеток карциномы после их отделения от первичной опухоли за счет ингибирования убиквитин-протеасомной деградации кавеолина-1 [40].

Факторы роста и цитокины, секретируемые активированными тромбоцитами, такие как основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), HGF, TGF- β , IL-8, VEGF и BDNF индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход клеток опухоли [41–44].

3. Замедление и адгезия опухолевых клеток в сосудистом русле

Замедление и адгезия циркулирующих ОК к эндотелию сосудов является фундаментальной основой метастазирования [45]. Активированные тромбоциты играют важную роль в этом процессе [45].

Мембраны активированных тромбоцитов и PMV содержат большое количество молекул адгезии, включая интегрины (α IIb β 3 и α 2 β 1), селектины (Р-селектин), мембранные гликопротеины (GPIb/V/IX и PSGL-1 (гликопротеиновый лиганд 1-го типа)), суперсемейство иммуноглобулинов, молекулы адгезии тромбоцитов-эндотелиальных клеток-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1, PECAM-1). Эти молекулы способствуют адгезии тромбоцитов не только к другим тромбоцитам и эндотелию сосудов, но и к ОК [45]. Этот мостиковый механизм облегчает прикрепление ОК к эндотелию, что является крити-

ческим этапом метастазирования злокачественных опухолей [46].

Продemonстрировано, что PMV переносят поверхностные рецепторы тромбоцитарного происхождения, такие как интегрин GPIIb (гликопротеин IIb), к ОК, которые увеличивают адгезию последних к клеткам эндотелия [47]. Клетки почти всех тканей организма экспрессируют тканевый фактор (ТФ), являющийся трансмембранным гликопротеидом. При повреждении сосуда происходит связывание активного фактора VII (VIIa) с ТФ и образование внешней теназы — комплекса VIIa/ТФ [48], обладающего мощной ферментативной активностью и способного активировать факторы IX и X [49]. Эти события запускают процесс свертывания крови. Фактор IXa может напрямую активировать фактор X, а тот в свою очередь катализировать превращение протромбина в активный тромбин [49]. Тромбин превращает растворимый фибриноген в фибрин с последующей его полимеризацией и образованием сгустка [50]. Взаимодействие тканевого фактора-ингибитора пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor, TF-TFPI) может остановить циркуляцию ОК и способствовать экстравазации [51]. К примеру, повышенная экспрессия ТФ при раке молочной железы связана с усиленной инвазией ОК [52].

Исследования *in vitro* с использованием камер Бойдена показали, что присутствие тромбоцитов, РМР или экзосом под ОК вызывает усиленную миграцию клеток через поликарбонатную мембрану, что косвенно указывает на способность тромбоцитов быть хемоаттрактантами. Содержание в тромбоцитах множества молекул с аттрактантными свойствами, таких как PDGF и TGF- β , подтверждает эту гипотезу [47, 52].

4. Роль растворимых факторов тромбоцитов в экстравазации опухолевых клеток

Медиаторы, синтезируемые активированными тромбоцитами, разрушают адгезионные соединения эндотелиальных клеток, создают разрывы в эндотелиальном монослое, повышают проницаемость сосудов и обнажают матриксные белки базальной мембраны [45].

Связанные с опухолью тромбоциты высвобождают адениновые нуклеотиды, такие как АТФ, из плотных гранул, которые действуют на эндотелиальные рецепторы P2Y₂, расслабляя соединения эндотелиальных клеток и открывая эндотелиальный барьер, тем самым позволяя ОК успешно покинуть кровоток и проникнуть в ткань для формирования нового участка метастазирования [54]. Помимо АТФ тромбоциты выделяют метаболиты эйкозаноидов (тромбоксан A₂/TxA₂ и 12-НЕТЕ12 (Hydroxyeicosatetraenoic acid)), гистамин и серотонин, которые регулируют проницаемость сосудов [45].

ОК активируют эндотелиальные клетки, что приводит к усилению регуляции хемокинового лиганда 5 (Chemokine (C-C motif) ligand 5, CCL5) и стимулированию экстравазации ОК. Однако ОК способны

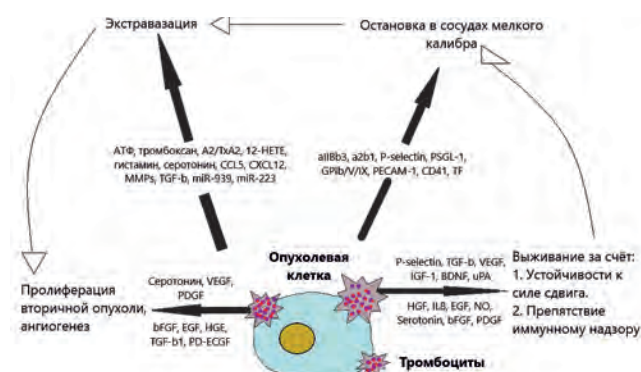
активировать эндотелиальные клетки сосудов малого калибра только в присутствии лейкоцитов и тромбоцитов [53].

Известно, что TGF- β , синтезируемый тромбоцитами, а также прямые контакты тромбоцитов с ОК активируют пути TGF- β -Smad и NF- κ B в них, что приводит к эпителиально-мезенхимальному переходу с последующей усиленной экстравазацией и увеличением метастазирования *in vivo* [54]. Так, отсутствие экспрессии TGF- β тромбоцитами или ингибирование способности ОК реагировать на TGF- β снижало трансэндотелиальное прохождение ОК и предотвращало распространение метастазов в легкие и кости [54, 55].

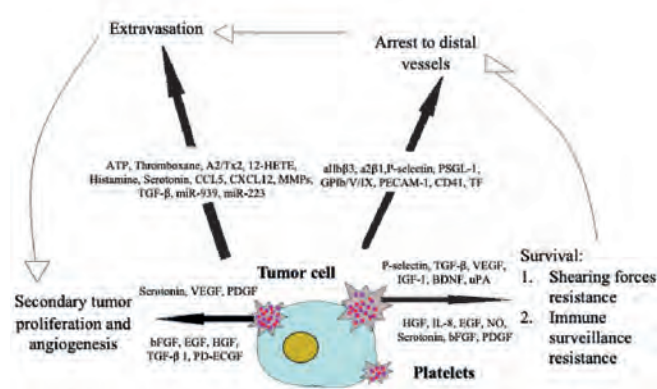
5. Роль тромбоцитов в поддержании пролиферации метастазов и ангиогенезе

Ангиогенез является важным процессом, способствующим активной пролиферации клеток метастазов [56]. Тромбоциты обладают стимулирующим эффектом на пролиферацию опухолей и ангиогенез [18, 57]. PMV или экзосомы активируют сигнальные пути MAPK p42/44 и АКТ, участвующие в пролиферативной способности ОК. К примеру, PMV способствуют пролиферации клеток гепатоцеллюлярной карциномы посредством сигнального пути TGF- β [58].

Тромбоциты содержат серотонин в α -гранулах, способный индуцировать ангиогенез, и этот эффект опосредован через связанный с рецептором серотонина путь G β γ -Src-PI3K [59]. Кроме того, в α -гранулах содержатся другие проангиогенные факторы: VEGF, bFGF, EGF, HGF, TGF- β 1 и тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток (PD-ECGF) [60].



Патофизиологические аспекты гематогенного метастазирования



Pathophysiologic aspects of hematogenous metastasis

Закключение

Взаимодействие ОК с тромбоцитами является необходимым условием успешной гематогенной метастатической диссеминации (рисунок). Вышеописанные механизмы таких взаимодействий доказывают

важность продолжения изучения роли тромбоцитов в метастазировании опухолей. Понимание данных механизмов в перспективе способно привести к выявлению новых терапевтических мишеней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D.M. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017;544(7648):105–9. doi:10.1038/nature21706.
- Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36:195–8. doi: 10.1007/s10555-017-9677-x.
- Holinstat M., Toudot B.E. Coronary heart disease risk factors take a disproportional toll on women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):750–1. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305466.
- Koupenova M., Mick E., Mikhalev E., Benjamin E.J., Tanriverdi K., Freedman J.E. Sex differences in platelet toll-like receptors and their association with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1030–7. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304954.
- Clemetson K.J. Platelets and pathogens. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(4):495–8. doi: 10.1007/s00018-009-0204-2.
- Stark R.J., Aghakasi N., Rumbaut R.E. Platelet-derived Toll-like receptor 4 (Tlr-4) is sufficient to promote microvascular thrombosis in endotoxemia. *PLoS One*. 2012;7(7):e41254. doi: 10.1371/journal.pone.0041254.
- Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2011;9(6):1097–107. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04264.x.
- Elgueta R., Benson M.J., de Vries V.C., Wasiuk A., Guo Y., Noelle R.J. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev*. 2009;229(1):152–72. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x.
- Danese S., Katz J.A., Saibeni S., Papa A., Gasbarrini A., Vecchi M., Fiocchi C. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut*. 2003;52(10):1435–41. doi: 10.1136/gut.52.10.1435.
- Yacoub D., Hachem A., Théorêt J.F., Gillis M.A., Mourad W., Merhi Y. Enhanced levels of soluble CD40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a CD40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/Rac1/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2424–33. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.216143.
- Semple J.W., Italiano J.E. Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(4):264–74. doi: 10.1038/nri2956.
- Youssefian T., Drouin A., Massé J.M., Guichard J., Cramer E.M. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood*. 2002;99(11):4021–9. doi: 10.1182/blood-2001-12-0191.
- Maouia A., Rebetz J., Kapur R., Semple J.W. The Immune Nature of Platelets Revisited. *Transfus Med Rev*. 2020;34(4):209–20. doi: 10.1016/j.tmr.2020.09.005.
- Wong C.H., Jenne C.N., Petri B., Chrobok N.L., Kubas P. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat Immunol*. 2013;14(8):785–92. doi: 10.1038/ni.2631.
- Mishan M.A., Ahmadiankia N., Bahrami A.R. CXCR4 and CCR7: Two eligible targets in targeted cancer therapy. *Cell Biol Int*. 2016;40(9):955–67. doi: 10.1002/cbin.10631.
- Seyfried T.N., Huysentruyt L.C. On the origin of cancer metastasis. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(1–2):43–73. doi: 10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.40.
- Gay L.J., Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):123–34. doi: 10.1038/nrc3004.
- Elaskalani O., Berndt M.C., Falasca M., Metharom P. Targeting Platelets for the Treatment of Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):94. doi: 10.3390/cancers9070094.
- Melki I., Tessandier N., Zufferey A., Boilard E. Platelet microvesicles in health and disease. *Platelets*. 2017;28(3):214–21. doi: 10.1080/09537104.2016.1265924.
- Naderi-Meshkin H., Ahmadiankia N. Cancer metastasis versus stem cell homing: Role of platelets. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9167–78. doi: 10.1002/jcp.26937.
- Reneman R.S., Hoeks A.P. Wall shear stress as measured *in vivo*: consequences for the design of the arterial system. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(5):499–507. doi: 10.1007/s11517-008-0330-2.
- Erpenbeck L., Schön M.P. Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. *Blood*. 2010;115(17):3427–36. doi: 10.1182/blood-2009-10-247296.
- Gay L.J., Felding-Habermann B. Platelets alter tumor cell attributes to propel metastasis: programming in transit. *Cancer Cell*. 2011;20(5):553–4. doi: 10.1016/j.ccr.2011.11.001.
- Kitamura T., Qian B.Z., Pollard J.W. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):73–86. doi: 10.1038/nri3789.
- Palumbo J.S., Degen J.L. Mechanisms linking tumor cell-associated procoagulant function to tumor metastasis. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2: S22–8. doi: 10.1016/S0049-3848(07)70127-5.
- Borsig L. The role of platelet activation in tumor metastasis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(8):1247–55. doi: 10.1586/14737140.8.8.1247.
- Placke T., Örgel M., Schaller M., Jung G., Rammensee H.G., Kopp H.G., Salih H.R. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res*. 2012;72(2):440–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1872.
- Gabrilovich D., Ishida T., Oyama T., Ran S., Kravtsov V., Nadaf S., Carbone D.P. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages *in vivo*. *Blood*. 1998;92(11):4150–66. PMID: 9834220.
- Laxmanan S., Robertson S.W., Wang E., Lau J.S., Briscoe D.M., Mukhopadhyay D. Vascular endothelial growth factor impairs the functional ability of dendritic cells through Id pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(1):193–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.065.
- Reddi P.J., Juliano R.L. Clinging to life: cell to matrix adhesion and cell survival. *Cancer Metastasis Rev*. 2005;24(3):425–39. doi: 10.1007/s10555-005-5134-3.
- Alfano D., Iaccarino I., Stoppelli M.P. Urokinase signaling through its receptor protects against anoikis by increasing BCL-xL expression levels. *J Biol Chem*. 2006;281(26):17758–67. doi: 10.1074/jbc.M601812200.
- Douma S., Van Laar T., Zevenhoven J., Meuwissen R., Van Garderen E., Peeper D.S. Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature*. 2004;430(7003):1034–9. doi: 10.1038/nature02765.
- Golebiewska E.M., Poole A.W. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*. 2015;29(3):153–62. doi: 10.1016/j.blre.2014.10.003.

34. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):169–81. doi: 10.1038/nrc2088.
35. Tanaka K., Okugawa Y., Toiyama Y., Inoue Y., Saigusa S., Kawamura M., Araki T., Uchida K., Mohri Y., Kusunoki M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced tropomyosin-related kinase B (Trk B) signaling is a potential therapeutic target for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(5):e96410. doi: 10.1371/journal.pone.0096410.
36. Xiao Y.C., Yang Z.B., Cheng X.S., Fang X.B., Shen T., Xia C.F., Liu P., Qian H.H., Sun B., Yin Z.F., Li Y.F. CXCL8, overexpressed in colorectal cancer, enhances the resistance of colorectal cancer cells to anoikis. *Cancer Lett*. 2015;361(1):22–32. doi: 10.1016/j.canlet.2015.02.021.
37. Zeng Q., McCauley L.K., Wang C.Y. Hepatocyte growth factor inhibits anoikis by induction of activator protein 1-dependent cyclooxygenase-2. Implication in head and neck squamous cell carcinoma progression. *J Biol Chem*. 2002;277(51):50137–42. doi: 10.1074/jbc.M208952200.
38. Luey B.C., May F.E. Insulin-like growth factors are essential to prevent anoikis in oestrogen-responsive breast cancer cells: importance of the type I IGF receptor and PI3-kinase/Akt pathway. *Mol Cancer*. 2016;15:8. doi: 10.1186/s12943-015-0482-2.
39. Freedman J.E., Loscalzo J., Barnard M.R., Alpert C., Keaney J.F., Michelson A.D. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment. *J Clin Invest*. 1997;100(2):350–6. doi: 10.1172/JCI119540.
40. Chanvorachote P., Pongrakhananon V., Chunchacha P. Prolonged nitric oxide exposure enhances anoikis resistance and migration through epithelial-mesenchymal transition and caveolin-1 upregulation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:941359. doi: 10.1155/2014/941359.
41. Bao W., Qiu H., Yang T., Luo X., Zhang H., Wan X. Upregulation of TrkB promotes epithelial-mesenchymal transition and anoikis resistance in endometrial carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(7):e70616. doi: 10.1371/journal.pone.0070616.
42. Jie X.X., Zhang X.Y., Xu C.J. Epithelial-to-mesenchymal transition, circulating tumor cells and cancer metastasis: Mechanisms and clinical applications. *Oncotarget*. 2017;8(46):81558–71. doi: 10.18632/oncotarget.18277.
43. Moustakas A., Heldin C.H. Signaling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and cancer progression. *Cancer Sci*. 2007;98(10):1512–20. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00550.x.
44. Palena C., Hamilton D.H., Fernando R.I. Influence of IL-8 on the epithelial-mesenchymal transition and the tumor microenvironment. *Future Oncol*. 2012;8(6):713–22. doi: 10.2217/fon.12.59.
45. Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the “villain” to do evil. *Int J Cancer*. 2016;138(9):2078–87. doi: 10.1002/ijc.29847.
46. McCarty O.J., Mousa S.A., Bray P.F., Konstantopoulos K. Immobilized platelets support human colon carcinoma cell tethering, rolling, and firm adhesion under dynamic flow conditions. *Blood*. 2000;96(5):1789–97. PMID: 10961878.
47. Janowska-Wieczorek A., Wysoczynski M., Kijowski J., Marquez-Curtis L., Machalinski B., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer*. 2005;113(5):752–60. doi: 10.1002/ijc.20657.
48. Коваленко Т.А., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Роль тканевого фактора в метастазировании, неоангиогенезе и гемостазе при онкологических заболеваниях. *Онкогематология*. 2019;14(2):70–85. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-70-85. [Kovalenko T.A., Panteleev M.A., Sveshnikova A.N. The role of tissue factor in metastasising, neoangiogenesis and hemostasis in cancer. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2019;14(2):70–85. (In Russ.)].
49. Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Пространственная динамика свертывания крови. *Российский химический журнал*. 2007;51(1):45–50. [Butylin A.A., Panteleev M.A., Ataluhanov F.I. Spatial dynamics of blood coagulation. *Russian Chemical Journal*. 2007;51(1):45–50. (In Russ.)].
50. Подоппелова Н.А., Сулимов В.Б., Ташилова А.С., Ильин И.С., Пантелеев М.А., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. Свертывание крови в XXI веке: новые знания, методы и перспективы для терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(1):139–57. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157. [Podoplelova N.A., Sulimov V.B., Ilin I.S., Tashilova A.S., Panteleev M.A., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S. Blood coagulation in the 21st century: existing knowledge, current strategies for treatment and perspective. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(1):139–57. (In Russ.)].
51. Fischer E.G., Riewald M., Huang H.Y., Miyagi Y., Kubota Y., Mueller B.M., Ruf W. Tumor cell adhesion and migration supported by interaction of a receptor-protease complex with its inhibitor. *J Clin Invest*. 1999;104(9):1213–21. doi: 10.1172/JCI7750.
52. Orellana R., Kato S., Erices R., Bravo M.L., Gonzalez P., Oliva B., Cubillos S., Valdivia A., Ibañez C., Brañes J., Barriga M.I., Bravo E., Alonso C., Bustamante E., Castellon E., Hidalgo P., Trigo C., Panes O., Pereira J., Mezzano D., Cuello M.A., Owen G.I. Platelets enhance tissue factor protein and metastasis initiating cell markers, and act as chemoattractants increasing the migration of ovarian cancer cells. *BMC Cancer*. 2015;15:290. doi: 10.1186/s12885-015-1304-z.
53. Läubli H., Spanaus K.S., Borsig L. Selectin-mediated activation of endothelial cells induces expression of CCL5 and promotes metastasis through recruitment of monocytes. *Blood*. 2009;114(20):4583–91. doi: 10.1182/blood-2008-10-186585.
54. Labelle M., Begum S., Hynes R.O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*. 2011;20(5):576–90. doi: 10.1016/j.ccr.2011.09.009.
55. Padua D., Zhang X.H., Wang Q., Nadal C., Gerald W.L., Gomis R.R., Massagué J. TGFβ primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. *Cell*. 2008;133(1):66–77. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.046.
56. Bielenberg D.R., Zetter B.R. The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer J*. 2015;21(4):267–73. doi: 10.1097/PP0.0000000000000138.
57. Wojtkiewicz M.Z., Sierko E., Hempel D., Tucker S.C., Honn K.V. Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):249–62. doi: 10.1007/s10555-017-9673-1.
58. He A.D., Xie W., Song W., Ma Y.Y., Liu G., Liang M.L., Da X.W., Yao G.Q., Zhang B.X., Gao C.J., Xiang J.Z., Ming Z.Y. Platelet releasates promote the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by suppressing the expression of KLF6. *Sci Rep*. 2017;7(1):3989. doi: 10.1038/s41598-017-02801-1.
59. Banskota S., Gautam J., Regmi S.C., Gurung P., Park M.H., Kim S.J., Nam T.G., Jeong B.S., Kim J.A. BJ-1108, a 6-Amino-2,4,5-Trimethylpyridin-3-ol Analog, Inhibits Serotonin-Induced Angiogenesis and Tumor Growth through PI3K/NOX Pathway. *PLoS One*. 2016;11(1):e0148133. doi: 10.1371/journal.pone.0148133.
60. Wang S., Li Z., Xu R. Human Cancer and Platelet Interaction, a Potential Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1246. doi: 10.3390/ijms19041246.

Статья поступила в редакцию: 01.03.2024. Принята в печать: 01.06.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.03.2024. Accepted for publication: 01.06.2024.